

⑨日本国特許庁(UP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—138130

⑬Int. Cl.²
A 61 K 7/00

識別記号 ⑭日本分類
31 B 0

庁内整理番号 ⑮公開 昭和54年(1979)10月26日
7432—4C

発明の数 1
審査請求 有

(全 5 頁)

⑯アミノ酸L-システインを有効成分とする化粧料

⑰特 願 昭53—44008

⑰出 願 昭53(1978)4月14日

⑰発 明 者 福島鐵雄
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号
同 大塚栄助
東京都世田谷区弦巻4丁目3番

14号
⑰発 明 者 小田愛子
佐賀県西松浦郡有田町中部本町
丙1094
⑰出 願 人 有限会社きぐち
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号
同 福島鐵雄
東京都世田谷区弦巻4丁目3番
14号

明 細 書

1. 発明の名称

アミノ酸L-システインを有効成分とする化粧料

2. 特許請求の範囲

アミノ酸L-システイン^或はその塩類、誘導体を水、クレンジングクリーム、化粧水、^化乳液、クリーム、フェースパック等と混合し、L-システインを有効成分として皮膚の保健と美容に活用する目的で作られた化粧料。

3. 発明の詳細な説明

[1] L-システインは、L-シスチン、L-ノチオニンと共に、人体に含まれる含硫アミノ酸の1つで、その構造式は $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ である。

このL-システイン水溶液は、空気中の酸素のため $2\text{R-SH} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{R-SS-R}$

(出し、Rは $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ の略記号、

-SS-は、ジスルフィド結合で、前述のSSブリヂ(橋)の如く酸化され、水に不溶で、反応性

のないL-シスチンに変化します。

固形体のL-システイン・ペースも、空気中の水分及び酸素のため、非常に酸化され易い性質があります。

これに対し、L-システイン塩酸塩は密栓しておけば空气中で極めて安定で酸化する事はありません。

さて、L-システインや、その塩類及びその誘導体を人体に投与する際は、注射と経口投与のみで、外用として皮膚に直接塗布する方法は全くなかったのです。之は既に述べた様に、L-システインの水溶液が空気中の酸素により酸化され、反応性のないL-シスチンになりあいためだったのです。

この様な状況にあったL-システイン、その塩類及びその誘導体を、本発明に於て、皮膚の保健と美容のために、化粧料として使用するに至った事情を次の7項目に分けて説明致します。

1) ① L-システインの生体的直接性

L-システインは近時研究が進むにつれ、そ

の生理的意義性が非常に強調されています。即ち

a) レーシステインが生体内抱合作用等により広汎なる毒物の毒物、例えばアセトアルデヒド、ホルムアルデヒド、クロロホルム、四塩化炭素、亜硫酸、鉛、カドミウム、塩化ノチル水銀、過酸化脂質、PCB、其の他の有機塩素化合物、テトロドトキシン、エタノール等々の解毒に有効なことが実験的に証明されている。又之等が老化防止につながることも考えられている。

b) レーシステインは、放射性宿酔の予防及び改善には既に常用されている。

c) レーシステインが皮膚蛋白のケラチン生成に重要なSH酵素の活性を維持し、又SHを補給して、皮膚代謝を正常にするとところから、広汎なる皮膚病（尋常性疥癬、シソマ疹、中熱疹、栗疹、銀屑、肝斑等々）に實用されている。又農村医学研究所からも、農業皮膚炎、中毒性中熱性肝炎等々の効果が報告されている。

・採取されたレーシステインの一部は、速かに且高濃度に体表面（皮膚、粘膜部分、消化器表面を含めて）に塗布するという。

即ち、解毒作用のあるレーシステインは、異物の侵入に最も関係のある部分に染るわけである。つまり生体に侵入する異物、経口的摂取、大気からの吸入、皮膚外面からの接触に対する人体自身の防衛能力の強化、防禦機構の整備にレーシステインが役立つわけである。

③ レーシステインを直接皮膚に塗布する場合について

レーシステインと人体との関係は①、②に述べましたがこれを要約すると、レーシステインは、

イ) 生体内抱合作用により解毒作用がある
ロ) SH酵素を活性化させることにより炎症やアレルギー皮膚症状を改善する

ハ) 皮膚代謝を正常にする

ニ) 角質溶解作用がある

ホ) 毛根部や体表面に高濃度に分布して人体自身の防禦機能を果す。

る。

d) 炎症時及びアレルギー時に当り、コリンエステラーゼ等のSH酵素が低下するとき、レーシステインは之等のSH酵素の活性を維持するので炎症及びアレルギー皮膚症状を改善する。

e) レーシステインは角質を溶解する作用を有するので角質肥厚を伴う皮膚病に有効に作用することが認められている。

④ レーシステインの体内分布

取報告によれば、レーシステインを経口投与し、一定時間後に麻酔死せしめ、常法に従って全身オートラジオグラムを撮製すると、投与してから1時間後、5時間後、12時間後を通じて、肝臓に相当量の放射能活性の分布が認められる。この活性は、24時間後も残存した。その他では、主として、脾、腎臓に分布した。又5時間後、12時間後に体表に持続的に放射能活性が認められ、これは精密検査の結果、毛根部に分布する事が確認されたという。又別の報告によれば、

という事になりますが、上記は注射又は経口投与によりレーシステインを人体に投与した場合の報告です。従ってレーシステインを何等かの方法で皮膚に直接塗布したら上記の効果、特に皮膚の表面に於て色々な良い効果が期待出来るのではないかと推定しました。

レーシステインを皮膚に直接塗布する場合の問題点は、

a) レーシステインの酸化速度と皮膚に対するレーシステインの効果が現れる時間との関係に実用性があるか

b) レーシステインを皮膚に直接塗布した場合、実用化を阻害する問題が生じないかの2点です。この問題は次項より逐次詳述致しました。

④ レーシステイン塩酸塩の中和水溶液の酸化速度の実験

レーシステインの、空気による酸化速度の実験を行うのに、レーシステイン塩酸塩を使用したのは、レーシステイン・ベースは粉末の状態で

も、空気中の酸素により、既に酸化が成程進んで居る恐れがあり、又D-グルコース-L-システインは熱時には直ぐとけるが、溶解後の加水分解でL-システインが完全に遊離する時刻をきめるのが難しい。こういう事情のために、酸化速度の研究材料としては両者共適当でない。この点L-システイン塩酸塩は中和した時にL-システインとなり、この時から酸化が開始するので酸化速度を計るのに適しているからです。実験は次のようなものであります。

- a) L-システイン塩酸塩1gを水20ccに溶かし、約20℃の室温に5日間静置したが、透明のままに変化しない。
- b) a)の5日間静置したものを水酸化ナトリウムでpH7に中和する。これを20℃に静置すると、10時間後までは透明で変化見えず、24時間後は白色沈殿物(L-システイン)が可成多量に生じた。
- c) a)の溶液をアンプルに封入し、100℃の湯浴で30分煮沸後冷却し約20℃の室温に

静置しても、24時間後透明で変化なしであった。

- d) このアンプル中のL-システイン塩酸塩をとり出し水酸化ナトリウムでpH7に中和、約20℃に静置した結果はb)と全く同じであった。

L-システイン水溶液の空気酸化に關し、専門家の見解は、「結果はまちまちで一定せぬ傾きがあるが、常温24時間ビーカーに入れておいて、3~5%が酸化する」とのことです。

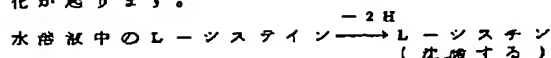
上記の事から、L-システイン塩酸塩水溶液を中和し、L-システインの酸化が進み始めたとしても、中和後1~2時間は殆ど酸化が進んでいないと考えられます。この状態をAの状態とします。又中和後24時間経過したものは、5%位が酸化されて白色沈殿物のL-システインになるように見えます。この状態をCの状態とします。

そしてAとCの中間状態をBの状態と大なるな

らばA及びBの内、Aに近い状態は、L-システインを有効に利用出来る最良の時期であることが判ります。

- ⑤ L-システイン水溶液を皮膚に塗りマッサージする時発生する特殊臭とその発生メカニズムについて。本発明の方法ではL-システイン水溶液で皮膚を20~30分間マッサージするのですが、この時、特殊な臭気が出ることは、実験者の誰でも経験することです。この現象のメカニズムについて下記の如く解釈しました。即ち、皮膚には、ケラチンと稱し、L-システインを高濃度に含有する皮膚特有の蛋白があります。このケラチン内のL-システインは、非常に多くの-S-S-ブリッジ(橋)を持って居り、この-S-S-ブリッジが上下縦横無数に出来ています。このためにケラチンは水に溶けず、機械的にも強固に出来ているのです。このケラチン内のL-システインに、L-システイン水溶液を作用させますと、表皮では次の変

化が起ります。



ケラチン内のL-システイン $\xrightarrow{+2H}$ L-システイン
L-システイン水溶液を皮膚に塗って20~30分マッサージすると、ケラチンは皮膚の破壊度の深さまで-S-S-が-S-H2ケに開裂するものと考えられます。マッサージ後、水洗すれば、L-システイン水溶液は完全に皮膚から洗い流されて、それ以上ケラチンが犯されることはありません。そして、ケラチン内のL-システインは空気中の酸素に酸化されて、もとのL-システインになり、ケラチンも元に戻ります。所でこのケラチン内のL-システインが変化する過程でL-システインの-S-S-ブリッジの相当部分が、2Hを貰って、2個の-S-Hに開裂する時、皮膚が痒む、即ち赤かになるわけであり、そして、この時皮膚にたまっている老廃物、毒物の類がL-システイン水溶液により一部は溶解され、又一部はマッサージにより洗い

所されます。この時特異な臭気が発生するのでと溶解するわけでありす。そして、この事が皮膚の保湿と美容上に極めて好ましい影響を与えることは明らかであります。又既述したレーシステインの角質溶解作用も、この-SS-ブリッジの断裂の結果としての皮膚の細みに関係あるものと考えられます。

レーシステインは、前述した様にクラチンの生成や其の他に直接な役割をもつSH酵素に活性を増し、又SHを補給することによって、皮膚の代謝を円滑にする効力もありますから、皮膚の保湿に寄与することは十分考えられるところでありす。

⑥ レーシステインを化粧品に入れて使用する場合の条件

レーシステイン塩酸塩の中性水溶液は、水溶液を作って2〜3時間は殆んど酸化の進まない状態にある事と皮膚をマッサージする時間が20〜30分で十分であり、その後は洗い流してし(の組成材料として使用)まうものですから、この水溶液を使用者が使用

するならば、レーシステイン水溶液は基礎化粧品に使う事が出来ます。

然し、皮膚との接触状態を良好に保つためには、単純な水溶液よりも、クリーム、乳液、パック等に混合して使用するのが良く、更にマッサージするには乳液の様に流動性に豊んだ化粧品が使われております。

又レーシステイン・ベースの粉末は空気で隔めて酸化され易くて、保存がむずかしく使用に不便です。保存に最も便利なのはレーシステイン塩酸塩(或は他の無酸素な有機酸の塩)ですが酸性のため、皮膚に有害で、又酸化され易いので、中和する必要が有ります。その中和剤としては皮膚に対し安全な重炭酸ナトリウムが良く、これを使用すると、中和時多量の炭酸ガスが発生するので、マッサージするのに都合の良い状態が得られます。混合する化粧品としては、皮膚に対する刺激性のない材料を使用して、水分を含みレーシステインと特別な反応を起すものでなければ何であっててもかまいません。

⑦ レーシステインを有効成分とする化粧品の例

レーシステインを皮膚の保湿と美容のための有効成分として利用する場合、その溶剤としては、水、クレンジングクリーム、化粧水、特に乳液、クリーム、フェースパック等が適切なものと考えられます。

使用例として次に、バニシングクリームを使った場合を述べる事にします。

- a) バニシングクリーム(材料として、ステアリン酸、ミツロー、セタノール、苛性カリ、グリセリン等を使用)に適量の水を加え、乳液状とし、これを約5g小容器にとります。
- b) レーシステインとしては、レーシステイン塩酸塩を使用し、これを0.3gカプセル又は他の容器に入れておきます。
- c) 中和剤としては、重炭酸ナトリウムを使います。b)のレーシステイン塩酸塩0.3gをpH7に中和する(実用にはpH8〜9でもよい)のに要する重炭酸ナトリウム量を計算で求め、これをカプセル又は他の容器に入れておきま

す。

- d) 次にa)とc)を加えよく混ぜます。これにb)を加え、指でよく混ぜてとがすと炭酸ガスが発生し、乳液全体が泡状になります。これを顔面、手、足等に次々と塗りながらマッサージして20〜30分間寝かせます。又20分間マッサージし、10分間放置してもよいです。上記時間経過後水で充分良く洗い流しふき取っておきます。そのまま更に30分経ったら実用の化粧料を使って化粧を行えば良いのです。

この様にして、肌の手入れを行った場合、肌に来かさが増し、荒れた肌の回復、角質の除去に有効である事が認められました。

⑧ レーシステインの誘導体について

レーシステイン及び塩類について述べて来ましたが最後に誘導体について附記しておきます。

a) D-グルコース-レーシステイン

構成は、D-グルコースとレーシステインの化合物です。水にやや溶けにくいが無効には

指しめい。

解けてから徐々に加水分解して両成分に分れ、その分解速度は4時間に10%といいますが、之を前項④の方式で短時間使用することは不適当となります。之を使用する場合は長時間皮膚に作用させる様にする必要があります。

b) L-システインエステル及びその塩類

この代換としての、L-システイン・メチルエステル塩酸塩 ($\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3 \cdot \text{HCl}$) 又はエチルエステル塩酸塩は略酸分解剤として臨床的に使用されているものですが、之は略酸中の蛋白質ムコプロテイン中のシスチンブリッジ(橋)がシステイン・メチルのSH基によって開裂し、その結果略酸が切れ易くなるからだと言われて居ります。故にこの種のL-システイン誘導体も本発明の目的に使用し得るわけでありませう。

然し、此等のエステル塩酸塩は、水溶液でエステルがケン化され、分解し、アルカリでpH

特開昭54-138130(5)

中性にすると、特に顕著で、2~8時間後には分解してしまいますから、結局L-システイン塩酸塩を使うのと同じ事になってしまいます。

c) グルタチオン(グルタミル-システイニル-グリシン)このL-システイン誘導体も、本発明の目的に使用出来ませんが、高価な点に、実用上問題があります。

d) 尚上記以外に、L-システイン誘導体があるとしても、その分子内にSH基が存在しているならば、その誘導体は、本発明の目的に使用出来ます。

特許出願人 有限会社きぐち
代表者 大塚栄助(外1名)